UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1928

THÈSE

N° 294

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M. Jean-Joseph DUBLINEAU

Né à Tunis (Tunisie), le 23 Octobre 1900,
Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris,
Ancien Interne du Sanatorium de Brévannes,
Interne des Asiles de la Seine,
Licencié ès sciences.

LA LYSE DU BACILLE DE KOCH DANS L'ORGANISME

Président : M. le Dr BEZANÇON, *Professeur*

PARIS
SOCIÉTÉ GÉNÉRALE D'IMPRIMERIE ET D'ÉDITION
17, RUE CASSETTE, 17

1928

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1928

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M. Jean-Joseph DUBLINEAU

Né à Tunis (Tunisie), le 23 Octobre 1900,
Ancien Interne pr. des Hôpitaux de Paris,
Ancien Interne du Sanatorium de Brévannes,
Interne des Asiles de la Seine,
Licencié ès sciences.

LA LYSE DU BACILLE DE KOCH DANS L'ORGANISME

Président : M. le Dr BEZANÇON, *Professeur*

PARIS
SOCIÉTÉ GÉNÉRALE D'IMPRIMERIE ET D'ÉDITION
17, RUE CASSETTE, 17

1928

LE DOYEN . . . M. ROGER

I. — PROFESSEURS

Anamotie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	ROUVIERE.
Physiologie	CUNEO.
Physique médicale	ROGER.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	LEMIERRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	Marcel LABBE.
Pathologie chirurgicale	SICARD.
Anatomie pathologique	LECENE.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	TIFFENEAU.
Thérapeutique	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	LOEPER.
Médecine légale	N...
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthophtie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BOUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CHABROL	Pathologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRE	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GATELLIER	Pathologie expérimentale.
GARNIER	Pathologie chirurgicale
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Urologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique
PHILIBERT	Bactériologie.
QUENU	Pathologie chirurgicale
RICHET Fils	Physiologie.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY - RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
GOUGEROT	Clinique médicale.
LAIGNEL - LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BESANÇON

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine.

Qui nous honore en acceptant la présidence de cette thèse. Nous l'en remercions respectueusement.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Marcel LABBE

Hommage de respectueux attachement.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé Charles RICHET fils

Qui m'a guidé tout au long de ce travail,
en témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur HARTMANN.

M. le Professeur Marcel LABBE.

Externat

M. le docteur KLIPPEL.

M. le docteur CHIFOLIAU.

M. le Professeur Marcel LABBE.

M. le docteur CATHALA.

M. le docteur HUDELO.

M. le Professeur agrégé Ch. RICHET fils.

M. le Professeur agrégé J. HUTINEL.

Internat de Brévannes

M. le docteur Lévy VALENSI.

Internat provisoire

M. le Professeur Pierre DELBET.

Internat des Asiles

M. le docteur TRENEL.

M. le docteur TRUELLE.

M. le docteur Raoul LEROY.

M. le docteur TOULOUSE.

A M. le docteur D'HERBECOURT

A. MM. les docteurs STEVENIN, Henri BENARD, ALAJOUANINE, médecins des hôpitaux.

A. M. le docteur Raoul MONOD, chirurgien des hôpitaux.

A MM. les docteurs HUC, AMELINE. LASCOMBE, GODARD, OBERTHÜR, chefs de clinique à la Faculté.

A M. le docteur THIEL, médecin assistant à Brévannes.

A mon cher ancien conférencier le docteur LAPORTE.

A M. le docteur MOULS.

A MES COLLEGUES

A MES AMIS

LA LYSE DU BACILLE DE KOCH

DANS L'ORGANISME

INTRODUCTION

I

Les réactions de défense de l'organisme vis-à-vis du bacille de Koch sont complexes. Dans la Tuberculose plus que dans toute autre maladie, il y a intrication des phénomènes d'allergie, de protection et de prédisposition, d'immunité et d'anaphylaxie (*Courmont*) (1).

C'est qu'un grand nombre de facteurs interviennent pour donner à la maladie sa physionomie clinique : l'ancienneté de l'infection, la virulence, la dose de bacilles inoculés s'ajoutent à la notion fondamentale du terrain (*Sergent et Turpin*) (2).

Quelles que soient les modalités déterminées par ces facteurs, elles trouvent leur sanction dans l'étude des moyens de défense que l'organisme oppose à l'Infection.

Considérée à l'état élémentaire, de bacille à cellule ou de bacille à tissu, cette défense présente dans tous les cas certains caractères de fixité. Ce sont ces caractères que nous voudrions préciser ici.

II

Le bacille tuberculeux, en s'introduisant dans l'organisme, peut évoluer de trois manières : il peut

1° pulluler;

2° se fixer ;

3° être éliminé ou détruit.

Dans ces différents cas, un rôle fondamental est celui de la *phagocytose*, dans la défense de l'organisme. Moins important peut-être, moins bien connu sûrement est le rôle des tissus eux-mêmes dans cette défense. C'est ce rôle que résume la notion de la *Bactériolyse tissulaire*. Il y a une trentaine d'années déjà que des travaux, tant français qu'étrangers, attirent l'attention sur ce mode de défense cellulaire. Peu à peu des faits tantôt d'ordre clinique, tantôt d'ordre anatomique, tantôt d'ordre expérimental ont complété les premières notions.

Actuellement, la bactériolyse est démontrée pour un grand nombre de tissus ou d'organes. Certains auteurs ont espéré voir en elle un moyen d'aboutir à des conclusions thérapeutiques. Jusqu'ici, ces espoirs ne se sont pas réalisés, faute sans doute d'avoir pu isoler le principe chimique bactériolytique.

Sous la direction de notre maître, M. le Dr Ch. Richet fils, qui avait repris la question quelques mois auparavant, nous nous sommes attaché méthodiquement à l'isolement de ce principe. Ces recherches ont eu des résultats négatifs dans la presque totalité des cas, — seuls les essais d'isolement par contact des fragments d'organe avec le Plasma nous ont paru donner des indications intéressantes.

III

Dans ce travail, nous avons entrepris d'exposer l'état de la question de la Bactériolyse du bacille de Koch, telle qu'elle résulte des travaux des auteurs. A ces travaux, nous ajouterons les principaux résultats obtenus par M. Ch. Richet fils, puis par Ch. Richet fils et nous-même.

Nous nous attacherons ensuite à signaler ou rappeler les faits anatomo-cliniques où la Bactériolyse peut être invoquée, sinon démontrée.

Mais, avant d'entreprendre l'étude de cette bactériolyse, il nous paraît utile de rappeler en quelques lignes le mécanisme de la phagocytose. L'importance qui jusqu'ici a été accordée à cette dernière dans la lutte contre l'infection explique qu'elle ait accaparé l'attention au détriment de la lyse tissulaire. Pourtant comme nous le verrons la lyse apporte à la défense de l'organisme l'appoint d'éléments non négligeables.

(1) Une partie importante de ce Travail a été réalisée grâce à une subvention accordée au Laboratoire du Dr Ch. Richet fils pour recherches sur la Tuberculose par l'Ella Sachs Plotz Foundation, que nous remercions de sa générosité.

PREMIERE PARTIE

LA PHAGOCYTOSE DU BACILLE DE KOCH

PREMIERE PARTIE

La Phagocytose du Bacille de Koch

La Phagocytose, telle qu'elle résulte des travaux de Metchnikoff paraît jouer, dans la lutte de l'organisme contre l'infection tuberculeuse un rôle fondamental.

I

Elle n'est pas, comme on sait, le fait de tous les leucocytes. Les vrais phagocytes sont les polynucléaires (60 0/0 de la formule blanche) car seuls ils s'attaquent directement aux bacilles. Quand ils succombent, ce sont les grands mononuléaires (4 à 8 0/0) qui englobent dans leurs prolongements leur protoplasma désintégré. Quant aux Myélocytes eosinphiles, à noyau polylobé (2 à 4 0/0) ils sont doués eux aussi d'un certain pouvoir phagocytaire que n'ont jamais les bymphocytes ni les Mastzellen.

II

Quelle que soit la voie d'entrée du bacille dans l'organisme (voie aérienne, voie cutanée, voie digestive), le mécanisme de la Phagocytose joue contre l'agent pathogène dès que la pénétration de celui-ci est accomplie.

Laissons de côté le cas de l'infection massive qui déborde la défense et entraîne une dissémination d'emblée.

Dans le cas beaucoup plus habituel de l'infection mini-

me, on suit plus facilement les phases de l'attaque et de la défense.

Dans le cas type du bacille introduit par voie cutanée, les 3 éventualités citées dans notre introduction peuvent se réaliser :

A. — La fixation

A peine introduit dans l'organisme, le bacille est englobé par un phagocyte qui l'entraîne vers le ganglion. Fait important, *il n'est pas digéré*, il demeure intact ; il peut même pulluler à l'intérieur du phagocyte. Il continue ainsi à secréter ses toxines, lesquelles finissent par tuer le phagocyte. Les débris de ce dernier sont absorbés par un grand mononucléaire. Celui-ci se transforme. Ainsi naît la cellule géante « véritable lésion d'arrêt » (Calmette).

Cette lésion, dans un organisme résistant, reste une lésion locale ; elle s'enkyste dans du tissu fibreux. Elle *se fixe* dans le sinus d'un ganglion. Entre temps, le milieu humoral est modifié par les ferments leucocytaires libérés par la mort du globule. C'est le premier stade vers l'immunisation, — ou la sensibilisation, — de l'organisme.

B. — Pullulation

C'est le cas de l'organisme non résistant : la lésion déborde le foyer primitif. Les leucocytes succombent. — Le ganglion se caséifie, les bacilles pullulent et se disséminent.

E. — L'élimination et la destruction

a) Tantôt le bacille est *éliminé* spontanément, soit par voie hépato-intestinale (*Calmette*) (3), soit par les sécrétions muqueuses.

b) Dans les suppurations, le bacille est *détruit* au con-

traire par la lipase provenant des leucocytes désintégrés (*Fiessinger et P.-L. Marie* (25). Cette destruction par des ferments d'origine leucocytaire, pour obscure qu'elle soit encore, nous rapproche singulièrement déjà du Phénomène de bactoriolyse. C'est ainsi qu'on est conduit à se demander si le bacille ne pourrait pas être détruit au sein même des tissus qu'il a envahis. La réponse affirmative à cette question est la base de la notion de bactériolyse.

Comme nous le verrons, cette notion a été discutée. Mais il faut d'abord étudier en quoi elle consiste, c'est l'objet des chapitres suivants.

DEUXIEME PARTIE

LA BACTÉRIOLYSE

DEUXIEME PARTIE

La Bactériolyse

Nous étudierons le bacille de Koch dans ses rapports avec :

1° Les tissus normaux ;

2° Les tissus et les milieux pathologiques.

CHAPITRE PREMIER

Le Bacille de Koch et les Tissus normaux

Historique

1. — S. Arloing (4) paraît avoir le premier entrevu la possibilité d'une action tissulaire sur le BK, en montrant que le séjour du bacille dans les ganglions lymphatiques avait tendance à en atténuer la virulence.

2. — Neumann et Wittgenstein (5), à la suite des publications de Bartel, Bartel et Neumann, donnèrent à la question une base expérimentale. Etudiant les effets de l'injection dans la veine jugulaire du chien, d'une émulsion de BK préalablement filtrée, ces auteurs sacrifient les animaux 1/2 heure, 24 heures, 3, 7, 11, 22, 35 jours plus tard. Des fragments d'organes, prélevés et inoculés à des cobayes, tuent ces derniers dans les délais classiques.

Des fragments identiques sont mis à l'étuve de 22 à 38 jours. On les inocule alors et on constate que seuls le sang

et le poumon ont gardé leur virulence. Le foie, les ovaires, la rate, les ganglions sont devenus avirulents.

3. — Depuis, le nombre des faits s'est accru. Opie et Bertha Barker (6) mettent en évidence dans les cellules épithélioïdes l'existence d'une protéase bactériolytique différente de celle des leucocytes polynucléaires (chien, bacille bovin).

D'autres organes ont été étudiés.

Ce chapitre comprendra 3 parties.

a) Etude du pouvoir lysant des différents tissus ou organes vis-à-vis du bacille de Koch. Nous établirons les résultats d'après le résultat des travaux publiés, en faisant mention au besoin de nos recherches personnelles.

b) Description du phénomène de Lyse.

c) Etude du principe bactériolytique et essais d'isolement de ce dernier.

§ I. — LA BACTERIOLYSE DANS LES TISSUS ET LES ORGANES

1. Le cerveau

Les recherches de *Liebreich*, *Much* (7) en Allemagne, *Laroche* en France, ont montré qu'une émulsion cérébrale atténuait la virulence des bacilles mis en sa présence. Much a pu isoler une substance, la *Neurine*, douée d'une individualité chimique. C'est un hydroxyde de Triméthyl-éthyl-ammonium (C^5 H^{13} Az O). « 10 à 22 grammes de bacilles se « dissolvent en 24 heures dans 100 cc. de solution à 25 0/0 « de Neurine. Les éléments se gonflent d'abord, puis le pro- « toplasme disparaît. Les granules sont longtemps inatta- « qués » (Calmette). On a cru un moment que cette neurine-tuberculine bénéficierait d'applications thérapeutiques. Mais ces dernières n'ont pas donné les résultats escomptés.

II. Le foie

Comme les expériences de Neumann et Wittgenstein le laissaient prévoir, le foie paraît un des organes où le bactériolyse s'observe le plus activement.

§ I. — OERSKOW (8) ayant reconnu la propriété phagocytaire des endothéliums capillaires et le rôle destructeur du foie pour le pneumocoque chez la souris, expérimente sur le BK (9) en utilisant chez le lapin et le cobaye une souche d'origine bovine.

Dès le 4e jour, les bacilles sont à peine visibles dans le foie.

Le 14e jour, il est impossible d'en découvrir.

A la 4e semaine, l'auteur remarqua une hyperplasie endothéliale hépatique qui semblait démontrer la part prise par l'organe à la bactériolyse.

Chez un lapin mort spontanément après 2 mois 1/2, les mêmes résultats on été enregistrés.

Tous ces faits s'entendent pour *des souches faiblement virulentes*, notion sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir.

§ II. — M. CH. RICHET FILS (10) dans une série d'articles récents, a repris la question. Il utilise dans ce but une technique personnelle. Nous en préciserons les détails ici, car nous y avons eu recours à notre tour, et nous aurons plus d'une fois l'occasion d'y revenir dans ce travail.

TECHNIQUE : 1° L'animal est tué par hémorragie. L'organe, prélevé aussitôt après la mort, est broyé dans un mortier. Quelques grammes sont introduits dans une certaine quantité (5 cc. en général) de sérum physiologique.

2° Entre temps, on a préparé une suspension de BK de souche humaine, dans du sérum physiologique. Cette suspension doit être entièrement homogène ; après dissociation soigneuse du fragment de culture, elle est à cet effet débarrassée par une centrifugation courte et rapide des amas qui auraient pu échapper à cette dissociation.

L'examen microscopique, après coloration par la méthode de Ziehl, d'une goutte de la suspension, permettait de s'assurer de l'homogénéité de cette dernière, — chaque champ devant contenir en moyenne une quinzaine de bacilles.

3° Une ou deux gouttes de la suspension ainsi préparée étaient introduites dans les tubes contenant les fragments d'organes.

4° Dès le 1er jour, on prélevait après agitation une goutte du contenu de chaque tube. On l'étalait. Deux lames étaient préparées pour chaque tube. On fixait, et après coloration (prolongée au moins 20 minutes) par le Ziehl, on comptait les bacilles sur un nombre de champs, toujours le même pour chaque série d'expériences (40 champs en général ; parfois 100 si les bacilles étaient très rares).

Pour éliminer dans la mesure du possible le facteur sub-

jectif inhérent à cette technique, les précautions suivantes étaient indispensables :

1. — Utiliser pour les prélèvements des pipettes de calibres identiques ;

2. — Pratiquer des étalements d'épaisseur uniforme ;

3. — A chaque prélèvement nouveau, agiter le contenu du tube obliquement incliné, en grattant les parois, pour réintégrer dans la masse du liquide les bacilles tombés par sédimentation ;

4. — Enfin, les numérations étaient pratiquées toujours avec le même objectif par le même opérateur.

Pour le foie, les résultats furent concluants chez le *cobaye*. Dans quatre expériences, la moyenne de BK était tombée en une douzaine de jours de 100 à 5. L'inoculation du liquide restant ne tuberculisait pas le cobaye. Un frottis d'organes de ce dernier ne montrait pas de bacilles de Koch.

Pour éliminer la cause d'erreur liée au développement dans le liquide, des microorganismes d'infection secondaire, — dont *Vaudremer* (11) a montré que certains sont bactériolysants, — l'auteur renouvela l'expérience chez le lapin en procédant aseptiquement. Sur 4 cas, il observa : 3 fois une destruction, une fois une notable diminution des bacilles. Là encore l'inoculation au cobaye fut négative.

§ III. — RECHERCHES PERSONNELLES. Guidé par une publication d'Auclair sur l'action du pancréas de poule (v. plus loin), nous avons recherché le pouvoir bactériolytique du foie chez cet animal.

A. — Recherche d'un antiseptique
Choix de l'alcool amylique

Désirant opérer en dehors de toute infection secondaire, nous avons recherché un antiseptique sûr, qui en même temps ne s'opposât pas au phénomène que nous désirions étudier.

L'acide phénique à 1 0/0, le fluorure de Sodium à 1,2 0/0 (proportions indiquées par certains auteurs (Fontès en particulier) n'avaient en effet pas mis certaines de nos expériences antérieures à l'abri du développement des Saprophytes.

Nous avons cru pouvoir nous adresser à l'*alcool amylique* dont nos recherches nous ont démontré le double pouvoir:

1° D'assurer dans la proportion de 5 0/0 l'antisepsie du milieu étudié, sans modifier en rien la colorabilité des bacilles de Koch ;

2° De ne pas s'opposer à la désintégration cellulaire, de la favoriser, au contraire, comme le prouvent, outre l'examen direct, les dosages comparatifs et successifs des acides aminés développés dans le liquide examiné par cette désintégration.

Cette double propriété est démontrée par les expériences suivantes :

Expérience I, qualitative

On laisse à l'étuve à 37 une même quantité de fragments d'organes (foie, ou muscle de cobaye ou de lapins) dans des tubes à essais contenant :

Les uns du sérum physiologique avec ou sans Na Fi ;

Les autres, du sérum physiologique additionné d'alcool amylique à 5 et 10 0/0.

Dès le lendemain on observe une destruction tissulaire plus intense dans les tubes contenant de l'alcool amylique.

De plus, ces tubes restent stériles. Un ensemencement pratiqué après un séjour de 11 jours à l'étuve reste négatif sur gélose ordinaire et en gélose profonde.

Expérience II, quantitative

On sacrifie un lapin.

On prélève aseptiquement du tissu musculaire.

Dans un premier groupe de tubes, on introduit

Muscle. . . .. 5 gr.
Sérum physiologique..... 20 cc

Dans un 2e groupe de tubes, on introduit

Muscle. . . .. 5 gr.
Sérum+alcool amytique à 10 %.... 20 cc

a) *L'étude du pouvoir antiseptique :*

donne par examens directs et ensemencements en culture superficielle et profonde, les mêmes résultats que l'Expérience I.

b) *L'étude du pouvoir de désintégration tissulaire :*

a) Par technique microscopique, montre au 7e jour une désintégration plus accentuée dans les tubes avec alcool que dans les tubes sans accool amylique.

b) Par technique chimique, montre une augmentation des acides aminés (calculés en poids d'azote) :

Dans les tubes sans alcool amylique : de 0 cgr 00042 le 3e jour, à 0,000812 le 7e jour, *soit dans la proportion de* 1 *à* 2 ;

Dans les tubes avec alcool amylique, de 00081 le 3e jour, à 0,0028 le 7e jour, *soit dans la proportion de* 1 *à* 5.

La désintégration cellulaire est donc 2 fois et demie plus forte dans les tubes contenant de l'alcool amylique que dans ceux qui n'en contiennent pas.

Critique de la méthode. — L'alcool amylique à l'inconvénient de n'être pas miscible aux solutions étudiées. Il forme, quand on agite le contenu du flacon ou du tube, une suspension de gouttelettes qui amenées avec la goutte de prélèvement dans la pipette rendent plus imparfait l'étalement sur lame pour les numérations.

De plus, si l'expérience est prolongée au delà de 25 à 30 jours, il provoque des phénomènes de coagulation in vitro qui empêchent de la continuer.

B. — Technique

Le foie d'une poule fraîchement sacrifiée est recueilli et broyé dans un mortier. Au cours de la trituration, on verse peu à peu sur l'organe du sérum physiologique (60 cc.) environ, de façon à obtenir un extrait hépatique aussi concentré que possible.

On centrifuge une partie de cet extrait pendant quelques instants.

On recueille le liquide décanté par centrifugation. On en introduit 10 cc. dans un tube à essai.

On ajoute 1/2 cc. d'alcool amylique.

On laisse tomber X gouttes d'une émulsion de BK.

Dès le 1er jour, puis les jours suivants, on pratique des étalements avec numérations suivant la technique de Ch. Richet vue plus haut. Les tubes sont laissés à l'étuve à 37 pendant tout le temps de l'expérience.

Les résultats sont les suivants :

Expérience III
Nombre de bacilles de Koch par champ

le 1er jour — 6,15
le 2e jour — 3,8
le 3e jour — 3,8
le 4e jour — 3,17
le 10e jour — 1,64
le 11e jour — 2,27
le 13e jour — 0,57
le 15e jour — 0,85
le 24e jour — 0,90

Expériences IV, V, VI, VII. Même technique

Nombre de Bk par champ le	IV	V	VI	VII
1er jour	1,66	4,98	2,05	0,86
2e — 3e	1,99	3,28	7,03	0,16
4e — 5e	0,30	1,61	1,01	0,225
6e — 10e	0,42	2,05	0,48	0,90

En totalisant les résultats des 5 expériences le 1er jour et du 8 au 10e jour, on obtient :

Nombre de bacilles par champ, le 1er jour : 15,70.
— — — du 8 au 10e jour : 6,43.
Soit une diminution de 100 à 41.

III. La rate

§ 1. — Bartel (12), puis Bartel et Neumann (13), étudiant le rôle de défense de la Rate, injectent dans les vaisseaux de celle-ci une émulsion de BK. La substance extraite, en l'absence de microbes secondaires, est maintenue à l'étuve à 37 pendant 20 jours, perd sa virulence et est inoffensive à l'inoculation, bien que la même culture ait infecté un témoin.

§ II. — Récemment F. Arloing (14) montrait que la Splénectomie favorise l'infection tuberculeuse. La tuberculose évolue plus vite après injection intraveineuse d'une émulsionde BK chez l'animal préalablement splénectomisé.

§ 3. — Ch. Richet fils (11) a publié les résultats suivants chez le cobaye. Dans deux expériences, la moyenne de BK était tombée en une douzaine de jours de 100 à 5. L'animal inoculé ne put être suivi, ayant succombé presque aussitôt à une septicémie non bacillaire.

Trois expériences, renouvelées chez le lapin, en procédant aseptiquement, montrèrent en une douzaine de jours deux fois une destruction, une fois une diminution des bacilles. L'inoculation fut négative.

Elle le fut également à la fin d'une expérience pratiquée aseptiquement sur un cobaye ; malgré qu'après 30 jours, tous les bacilles n'aient pas complètement disparu à l'examen sur lame.

Nous n'avons suivi qu'une expérience analogue.

Expérience VIII

Au 6e jour, chez un cobaye, en procédant suivant la technique de M. Ch. Richet, le nombre des bacilles par champ était tombé au 6e jour de 0,76 à 0,35, soit de plus de 50 0/0.

IV. Poumon

1° Dans les expériences de Neumann et Wittgeinstein (5), le poumon ne présentait pas le phénomène de la bactériolyse.

2° Oerkow (9) confirmait dans son article les vues de ces auteurs.

3° M. Ch. Richet (10), chez le cobaye a constaté, dans 4 expériences une chute de 100 à 35 bacilles par champ au bout d'une douzaine de jours. Là encore les frottis furent négatifs, en l'absence d'inoculation.

Chez un *lapin*, la disparition des bacilles fut deux fois complète en 30 jours, et l'inoculation négative.

4° *Dans deux de nos expériences sur le cobaye*, nous avons observé une persistance des bacilles, mais l'existence d'amas de bacilles difficiles à numérer a faussé les résultats de nos expériences. Nous ne les citons que que pour mémoire :

Expérience IX

Nombre de bacilles par champ, le 1er jour : 0,72.
— — — le 5e jour : 1,58.

Expérience X

Nombre de bacilles par champ, le 1er jour : 1,78.
— — — le 6e jour : 5.

V. Ovaires

Comme nous l'avons vu, l'ovaire jouirait, comme les ganglions et le foie d'un pouvoir bactériolytique (*Neumann et Wittgenstein*).

VI. Moelle osseuse. Cœur. Rein.

Ces organes paraissent peu doués de cette propriété.

Néanmoins, dans la moelle osseuse, Ch. Richet, dans 3 cas, a constaté chez le cobaye, une chute en 12 jours de 100 à 54 et le frottis était dépourvu de bacilles au microscope.

Expérimentant sur le cœur du cobaye, nous n'avons obtenu aucune diminution.

Expérience X (*Cœur*)

Nombre de bacilles par champ, le 1er jour : 0,56.
— — — le 20e jour : 0,83.

Dans deux cas, le *Rein* nous a donné des résultats négatifs :

Expérience XII (*Rein*)

1er jour : 0,53 bacille par champ.
26e jour : 1 bacille par champ.

Expérience XIII (*Rein*)

1er jour : 0,18 bacille par champ.
26e jour : 1,6 bacille par champ.

VI. Pancréas

§ 1. — L'an dernier, Auclair (15) a publié les résultats de ses recherches sur l'action vis-à-vis du BK du pancréas de poule. Sa technique était la suivante :

Dans 3 tubes à essai sensiblement égaux, on met en présence un extrait de pancréas de poule obtenu par broyage dans du sérum physiologique, avec une quantité déterminée d'émulsion fine de bacille de souche humaine. Dix jours plus tard, l'injection de 1 cc. de chacune des solutions à 3 cobayes correspondants, ne tue pas ces animaux. Par contre l'injection faite avec le contenu d'un tube témoin amène la mort dans les délais classiques.

§ 2. — Sur les indications de M. Ch. Richet, nous avons repris ces faits en nous aidant de la technique microscopique ci-dessus décrite. Pour retrouver *in vitro* les conditions physiologiques de pancréas, nous avons opéré en milieu nettement alcalinisé, par du carbonate de soude.

Nous avons opéré sur les pancréas de poule, de cobaye, de lapin, et comparativement, sur de la pancréatine.

a) *Pancréas de poule.*

Expérience XIV

Le pancréas pesant 4 gr. 35 d'une poule saine, est prélevé et divisé en deux parties.

Une première partie (1 gr. 80) est broyée dans un mortier avec 10 cc. d'eau distillée légèrement alcalinisée par la soude, à laquelle on ajoute une pincée de chlorure de calcium pour augmenter l'activité fermentative.

On introduit le tout dans un tube à essai. On ajoute une quantité d'alcool amylique (0,5 cc environ) suffisante pour recouvrir d'une mince couche le contenu du tube.

On ajoute X gouttes d'une émulsion de BK, préparée suivant la technique habituelle (souche humaine de l'Institut Pasteur et de virulence moyenne).

Nombre de bacilles par champ le :

- 1er jour : 3,73.
- 2e jour : 3,1.
- 3e jour : 0,95.
- 4e jour : 1,17.
- 10e jour : 2,15.
- 11e jour : 2,28.
- 13e jour : 1.
- 15e jour : 2,72.
- 24e jour : 1,50.

La deuxième partie du pancréas est gardée à l'étuve à 37° en solution alcaline, et additionnée de 1 cc. d'émulsion de BK de densité analogue à la précédente. Treize jours plus tard, avec l'extrait obtenu, on inocule à 4 cobayes 1 cc. de cet extrait.

Au bout de 40 jours, l'un des cobayes examinés ne présente qu'un ganglion douteux à la région inguinale droite. On le sacrifie. A l'autopsie, on ne trouve aucune lésion tuberculeuse et pas de BK dans le frottis des ganglions qui sont absolument normaux.

Les 3 autres cobayes ne présentent aucun signe clinique et lésions tuberculeuses. L'un meurt au bout de 104, les deux autres au bout de 107 jours sans que l'autopsie révèle de lésions tuberculeuses.

Expériences XV, XVI, XVII, XVIII (*même technique*)

Nombre de Bk par champ le	XV	XVI	XVII	XVIII
1er jour	1,25	3,15	1,21	0,68
2e — 3e	1,12	2,26	4,90	0,38
4e — 5e	0,80	2,96	2,90	0,315
6e — 10e	0,41	0,63	1,10	0,016

En totalisant les résultats des 5 expériences le 1er et du 8e au 10e jour, on obtient :

Nombre de bacilles par champ, le 1er jour : 10,02.
— — — du 8 au 10e jour : 4,371.
Soit une diminution de 100 *à* 41.

Ces faits confirment l'existence pour le pancréas de poule d'un principe bactériolytique.

b) *Pancréas d'autres animaux.*

Chez le cobaye, nous avons abouti aux mêmes résultats.

Expérience XIX

Dans un flacon émeri, on met en présence :

1° Un pancréas de cobaye trituré, pesant 3 gr. 8 ;

2° 30 gr. de sérum physiologique alcalinisé avec $Co^3 Na^2$ dans les proportions de 0,1 0/0 et additionné d'une pincée de chlorure de calcium ;

3° 3 cc. d'alcool amylique ;

4° 1 cc. d'une émulsion de BK légèrement centrifugée.

Etuve à 37.

Prélèvement, étalements suivant technique habituelle.

Résultats :

Nombre de bacilles par champ, le 1er jour : 4,64.
— — — du 3e au 4e jour : 0,12.
— — — le 5e jour : 0,30.
— — — le 6e jour : 0,13.
— — — le 7e jour : 0,5.
— — — le 8e jour : 0,61.
— — — le 9e jour : 1,59.
— — — le 16e jour : 0,20.

Expériences XX a XXIII (*mêmes techniques, avec concentrations variables de l'extrait pancréatique*).

N° de l'expérience	Concentration de l'Extrait	Nombre de Bk		Durée de l'expérience
		Le 1er jour	Le dernier jour	
XX	Extrait au 1/2	18,84	1,74	15 jours
XXI	Extrait au 1/7	1,67	0,52	6 jours
XXII	Extrait au 1/7	3,61	0,98	8 jours
XXIII	Extrait au 1/7	3,70	2,58	8 jours

En totalisant les résultats obtenus le 1er et du 8e au 15e jour, on obtient les résultats suivants :

Nombre de bacilles par champ, le 1er jour : 32,46.
— — — du 8e au 15e jour : 6,02.
Soit une diminution de 100 *à* 18.

Chez le lapin, nous ne pouvons faire état que d'une expérience incomplète, où le nombre des bacilles, de 3 le 1er jour, était descendu à 1,32 le 3e jour, mais n'a pu être suivi. (Expérience XXIV.)

c) *Pancréatine*.

Ces propriétés du pancréas ne se retrouvent pas dans la pancrétatine. En remplaçant le pancréas par vingt centigrammes de pancréatine, pour 20 grammes de sérum physiologique alcalinisé, nous avons obtenu en effet les résultats suivants :

Expériences XXV et XXVI (*pancréatine*)

N° de l'expérience	Nombre de k		Durée de l'expérience
	Au début	A la fin de l'expérience	
XXV	0,38	1,24	8 jours
XXVI	1,28	3	7 jours

De ces faits, il résulte que les propriétés bactériolytiques sont aussi nettes dans le pancréas du cobaye et sans doute aussi du lapin, que dans celui de la poule. On ne les retrouve pas dans la pancréatine.

VIII. Tissu musculaire

§ 1. — La rareté de la tuberculose musculaire est un fait classique, qui avait retenu l'attention des chercheurs. Elle fut un des faits qui servirent de base au professeur Charles Richet pour l'établissement des principes de la *Zomothérapie.*

§ 2. — Il était logique de reprendre la question au point de vue expérimental. Ch. Richet fils, sur deux cas observés chez le lapin, a constaté une fois la destruction, l'autre fois une forte diminution du nombre des bacilles, en 12 à 14 jours avec inoculation négative du cobaye.

§. 3. — Nous avons retrouvé chez la poule un pouvoir analogue :

Expérience XXVII (*muscles de cuisse. Technique analogue à celle de l'expérience* III)

Nombre de bacilles par champ le :

1er	jour de l'Expérience :		3,67.
2e	jour	—	2,3.
3e	jour	—	1,7.
4e	jour	—	0,67.
10e	jour	—	0,70.
13e	jour	—	0,56.
15e	jour	—	2,28.
24e	jour	—	0,07.

Expériences XXVIII, XXIX, XXX, XXXI *(mêmes techniques)*

Nombre de Bk par champ le	XXVIII	XXIX	XXX	XXXI
1er jour	1,41	2,43	5,26	0,60
2e — 3e	1,005	4,18	1,80	0,48
4e — 5e	0,03	2,23	2,05	0,28
6e — 10e	0,62	3,06	1,41	0,13

En totalisant les résultats de 5 expériences le 1er et du 8e au 10e jour, on obtient :

Nombre de bacilles par champ, le 1er jour : 13,37.
— — — du 8e au 10e jour : 6,07.
Soit une diminution de 100 *à* 45.

IX. Résumé

Dans toutes nos expériences, nous avons utilisé à titre de témoins des tubes de sérum physiologique additionné d'un nombre de gouttes d'émulsion de BK égal à celui qui était utilisé dans ces expériences. Il faut remarquer que, dans quelques cas, on constate une diminution spontanée du bacille dans le sérum physiologique.

Compte tenu de cette réserve, le pouvoir bactériolysant des tissus est très net pour l'encéphale, le foie, le rein, pancréas, le tissu musculaire ; il le paraît aussi pour le poumon et l'ovaire. Dans la moëlle osseuse, le cœur, le rein, nous n'avons pu le mettre en évidence. Rappelons enfin que, d'après certains faits, les ganglions lymphatiques jouiraient également de la propriété de pouvoir détruire le bacille de Koch.

§ 2. — DESCRIPTION DU PHENOMENE DE LYSE

I. — La lyse est-elle visible ?

Affirmée par le caractère négatif des inoculations, par la diminution du nombre des bacilles comptés par champ microscopique, la lyse peut-elle être surprise sous l'objectif ? Certains auteurs l'affirment. Karwacki (16) assure avoir pu suivre les modifications tinctoriales et morphologiques des bacilles. Ces derniers paraissent moins colorés. Parfois, ils se présentent sous l'aspect de granulations. Ces formes paraîtraient indiquer l'action du principe bactériolytique sur l'enveloppe ciro-graisseuse du bacille.

Maragliano (17) démontrait *in vitro* l'action de son sérum sur les bacilles qu'il attaquait et détruisait (d'ou le nom de *bactériolysine* donné à ce sérum).

Fiessinger et P.-L. Marie décrivent les modifications subies par le bacille sous l'influence de la lipase des suppurations pulmonaires.

Certains auteurs tendent à ne voir dans la plupart de ces expériences qu'autant de phénomènes particuliers. Ils hésitent ou se refusent à leur reconnaître une portée générale dans le cadre de l'immunité.

Personnellement, nous pensons avec Ch. Richet fils que les faits n'ont pas un caractère schématique tel qu'on puisse suivre sous l'objectif l'évolution même du phénomène de Lyse. Ce phénomène, comme nous allons le voir, est généralement lent, et d'ailleurs peu actif. Il n'est pas toujours facile à mettre en évidence et un apport considérable de bacilles fait échouer l'expérience.

Néanmoins, il n'est pas douteux qu'au bout d'un certain nombre de jours, la numération des bacilles est peut-être d'un moindre intérêt que l'examen morphologique de ces derniers. Pouvoir colorant faible, bacilles courts, parfois réduits à l'état des granulations, ces stigmates de dégénérescence des bacilles qui après plusieurs jours ont résisté à la Lyse, sont faciles à constater. Ils peuvent expliquer en

partie pourquoi les inoculations au cobaye sont négatives, même si les numérations sur lame révèlent la persistance de bacilles en assez grandes quantités.

II. — Evolution de la Bactériolyse

Les courbes qui figurent les progrès de la bactériolyse ne sauraient avoir, de par le caractère approximatif de la technique de numération, une forme régulière et quasi-schématique. Néanmoins leurs dessins sont d'une fixité suffisante pour permettre d'étudier l'évolution du phénomène.

D'une façon générale, la lyse est manifeste entre la 48e et la 72e heure.

Reprenons les tableaux mentionnant les résultats de nos recherches sur les organes de la poule en les totalisant pour chaque organe.

Pour le pancréas, nous observons la chute du nombre de bacilles par champ entre le 3e et le 4e jour. La lyse n'est qu'ébauchée au 3e jour.

Pour le foie, elle paraît plus rapide (3e jour).

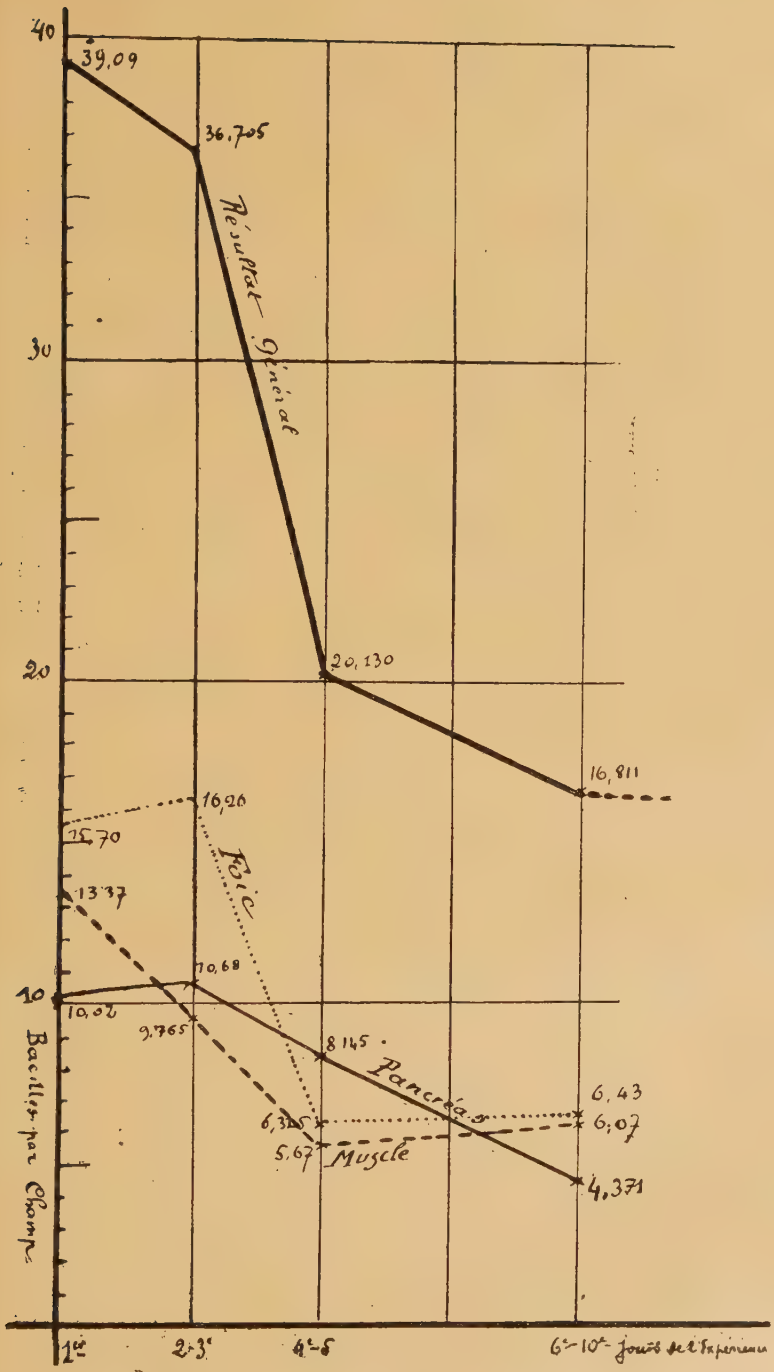
Pour le muscle, elle est ébauchée dès le 2e jour ; elle est réalisée au 3e jour.

Le tableau suivant, qui est le résumé des tableaux mentionnés à propos de chaque organe, peut être figuré sur un graphique où nous porterons en abscisses les jours d'expériences, et en ordonnées le nombre moyen de bacilles comptés par champ microscopique.

Tableau totalisant les résultats des diverses expériences sur les tissus ou organes de la poule :

Nombre de Bk par champ le	Pancréas	Foie	Muscle	Résultat général
1er jour	10,02	15.70	13,37	39,09
2e — 3e	10,08	16,26	9,765	36,705
4e — 5e	8,145	6,315	5,67	20,130
6e — 10e	4,371	6,43	6,07	16,811

Courbe :


40
30
20
10
39,09
36,705
Résultat Général
20,130
16,811
16,26
25,70
Foie
13,37
10,68
10,02
9,765
8,145
Pancréas
6,43
6,07
6,36
5,67
Muscle
4,371
Bacilles par Champ
1re
2-3e
4e-5
6e-10e jours de l'Expérience

Après 10 jours, l'interprétation des faits est plus délicate. Elle devient une question d'espèce car il faut tenir compte :

1° de l'évaporation du milieu ;

2° de la sédimentation des bacilles ;

3° enfin, de certains phénomènes d'agglutination qui peut-être se produisent à ce moment. Des amas apparaissent, si homogène qu'ait pu être l'émulsion de BK.

Assez souvent, des numérations pratiquées au bout d'un mois accusent une réascension du nombre moyen des bacilles par champ, sans que les causes d'erreur citées plus haut puissent être invoquées. S'agit-il d'un phénomène analogue au pouvoir retardant que signale Gardère dans les liquides de pleurésie tuberculeuse, quand on met en leur présence un nombre trop considérable de bacilles ? Rien ne nous permet de l'affirmer.

D'une façon générale le 8 ou le 10e jour paraissent être la limite au delà de laquelle les résultats sont variables. La lyse à ce moment est pratiquement effectuée *in vitro*, c'est du 3e au 4e jour que dans la règle elle s'est manifestée.

§ 3. — LE PRINCIPE BACTERIOLYTIQUE

Pour M. Ch. Richet, l'existence d'un principe bactériolytique ne fait pas de doute. Reste, sinon à le démontrer, du moins à déterminer ses propriétés chimiques pour tenter de l'isoler.

Les recherches de M. Ch. Richet et de nous-même ont eu lieu en 2 temps :

1° Détermination de la nature thermolabile de la substance ;

2° Essais d'isolement de cette substance :

a) par les procédés habituels ;

b) par séjour prolongé d'un fragment d'organe dans du Plasma.

I. — Le principe bactériolytique est thermolabile

M. Ch. Richet l'a prouvé en soumettant à l'ébullition pendant 5 minutes des fragments d'organes de lapin ou de cobaye. Sans insister sur le détail de son expérience, qu'on trouvera dans ses articles, nous reproduisons seulement sa conclusion (17).

« Ne prenons que les cas où l'inoculation du cobaye a « été pratiquée. Réunissons les cas, assez disparates, il est « vrai, des diverses séries, puisqu'il s'agit d'organes divers, « soit de lapins, soit de cobayes, avec ou sans contamina- « tion des tubes, nous avons le petit tableau suivant :

	Inoculations +	Inoculations —
Tissus crus + BK..	1	9
Tissus cuits + BK..	8	1

A ces faits, nous ajouterons ceux que nous avons constatés sur les organes de poule soumis à une cuisson de 5 minutes dans l'eau bouillante.

Expérience XXXII

Tissus	1er jour	2e jour	3e jour	4e jour	10e jour
Pancréas cuit.	0,20	0,25	0,20	0,40	0,40
Foie cuit.....	0,23	0,25	0,13	0,25	0,20
Muscle cuit ..	1,15	0,08	0,43	0,20	0,15

Cette expérience montre que, dans deux cas sur trois, on retrouve le caractère thermolabile de la substance bactériolytique. Elle permet en outre d'étendre au principe du pancréas cette propriété d'être détruite par la chaleur.

II. — Essais d'isolement du principe par les procédés habituels

En dépit de l'échec de ces tentatives, nous avons cru devoir reproduire l'essentiel des procès-verbaux d'expérience, dont nous tirerons les conclusions nécessaires.

Nous avons recherché si la substance :

1° était soluble dans les solvants habituels ;

2° pouvait être mise en évidence par autolyse.

A. RECHERCHE DE LA SOLUBILITE DANS LES SOLVANTS HABITUELS

Nous avons utilisé successivement :

a) L'Eau alcoolisée

Expériences XXXIII *à* XLIV

Organe : foie de cobaye broyé au mortier.

TECHNIQUE : On fait macérer 48 heures à la température ordinaire des fragments de foie dans des solutions alcoolisées comprenant respectivement

parties d'alcool pour 100 { 5 / 10 / 15 / 20 / 50 / 95

Une partie du liquide est acidifiée par acide acétique, une autre alcalinisée par addition de carbonate de soude q. s. pour réaction alcaline.

Au bout de 48 heures, les solutions sont filtrées.

A 1 cc. de filtrat de chacune d'elles, on ajoute 5 gouttes d'une émulsion de BK.

Prélèvement, étalement, coloration suivant technique habituelle. Numération.

RESULTATS : Pas de modification appréciable du nombre de bacilles au bout de 8 jours d'expérience.

Durant ces 8 jours, les solutions ont été laissées à l'étuve à 37°.

b) L'Eau glycérinée

Expériences XLV *à* LIV

Nous inspirant des travaux de Fontès (29) sur les propriétés de la substance extraite par cet auteur des ganglions tuberculeux, nous avons essayé, à des taux divers, les solutions glycérinées qui lui avaient donné des succès. Cependant, nous avons été gênés dans notre technique par la difficulté des étalements sur lame et de la coloration des bacilles dès que la richesse de la solution en glycérine dépassait certains taux : 15 0/0 en général.

Organe : foie de cobaye broyé au mortier.

TECHNIQUE : On fait macérer 48 heures à la T° ordinaire des fragments de foie dans la proportion de 10 à 20 0/0 dans une solution comprenant

Glycérine phéniquée à 10 %	15 gr.
Sciences physiologiques	100 cc

Une partie du liquide est acidifiée par l'acide acétique, une autre alcalinisée par addition de $Co^3 Na^2$ à 5 0/0.

Au bout de 48 heures, les solutions sont filtrées.

A 1 cc. de filtrat de chacune d'elles, on ajoute 5 gouttes d'une émulsion de BK.

Prélèvement, étalement, coloration suivant technique habituelle. Numération.

RESULTATS : le nombre des bacilles au 8e jour est à peu de chose près celui du 1er jour.

1° *Expériences* XLIX à LII

Acide phénique remplacé par Na Fl
Taux de l'extrait d'organe porté à 40 %.
Richesse en glycérine de la solution : 5-10-15 et 20 %.

2° *Expériences* LIII et LIV

Acide phénique remplacé par alccol amytique.
Taux de l'Extrait : 28,5 %.
Richesse en glycérine de la solution : 30 et 15 %.

c) Les Sels

Expériences LV à LXV

Organe : Foie de cobaye.
Sels utilisés : $SO^4 Na^2$, Na Fl, $CO^3 Na^2$.

TECHNIQUE. — On fait macérer à la température ordinaire des fragments d'organe dans la proportion de 20 gr. de foie par 100 gr. de liquide, dans les solutions suivantes:

1) Eau sulfatée sodique à 5 %.
— — à 10 %.
2) Eau chlorurée sodique à 5 %.
— — à 10 %.

Chaque solution comprend deux échantillons :

L'un, acide (acide acétique) ;
L'autre, alcalin ($Co^3\ Na^2$).

3) *Eau carbonatée à 0,5, 1 et 1/5 %.*

Toutes ces solutions sont additionnées d'acide phénique à 1 0/0 pour les deux premières, à 3 0/0 pour la troisième.

RESULTATS : mêmes résultats que pour la glycérine.

d) L'Eau savonneuse

Expériences LXVI *à* LXIX

Organe : foie de cobaye.

TECHNIQUE. — Eau savonneuse additionnée de foie de cobaye en proportion de 30 0/0. Une partie du foie est triturée, l'autre simplement mise en contact de la solution sans trituration.

Chaque catégorie comprend 2 échantillons :

1° L'un additionné d'alcool amylique à 10 0/0 ;

2° L'autre, sans antiseptique.

RESULTATS : Au bout de 5 jours, les résultats des numérations ne révèlent pas de modifications sur les lames (lecture difficile).

e) L'Eau chloroformée

Expériences LXX *à* LXXXI

Nous avons pratiqué deux groupes d'expériences :
L'un, sur le cobaye (foie et muscles) ;
L'autre, sur le lapin (foie et muscles).

a) Expériences sur le cobaye (n° LXX à LXXIII)

On met en présence :

Foie de cobaye
Eau chloroformée saturée } à à 26 grammes.
Sable fin q. s. p. broyer finement.

On divise en deux parties :
L'une est acidifiée par une goutte d'acide acétique, l'au-

tre est alcalinisée par quelques gouttes d'une solution carbonatée.

Au bout d'un quart d'heure, on répartit l'organe broyé dans plusieurs tubes qu'on centrifuge.

Même expérience sur le muscle.

Le produit de décantation est réparti dans des tubes à essai et, après addition d'une émulsion de BK, on procède aux numérations.

Au 7e jour, ces dernières accusent plusieurs diminutions.

Les chiffres en 0/0 de BK restants sont les suivants :

a) Extrait chloroformique de foie { Acide : 50 %. Alcalin : 32 %.

b) Extrait chloroformique de muscle { Acide : 127 %. Alcalin : 38 %.

Résultats. — Le caractère partiellement subpositif de ces derniers conduit à renouveler l'expérience sur le lapin.

b) Expériences sur le lapin (n° LXXIV à LXXXI)

Technique identique sauf que l'eau chloroformée est additionnée :

Dans un 1er cas, de glycérine à 2 0/0 ;

Dans un 2e cas, de glycérine à 2 0/0 et de Nafl à 1,2 0/0.

Résultats en 0/0 au 4e jour de l'expérience :

a) *Extrait chloroformique de foie :*

Glycériné { acide : 13 %. alcalin : 45 %.

Glycériné et fluoré { acide : 22 %. alcalin : 123 %.

b) *Extrait chloroformique de muscle :*

Glycériné { acide : 136 %. alcalin : 82 %.

glycérinée et fluoré { acide : 54 %. alcalin : 15 %.

CONCLUSIONS : Les résultats paraissaient intéressants, mais une seconde série d'expériences sur le lapin, pratiquées dans des conditions identiques ne les a pas confirmées (Expériences n° LXXXII à LXXXIX).

B. ESSAIS D'ISOLEMENT PAR L'AUTOLYSE

Nous avons opéré successivement en laissant les fragments d'organe à l'étuve à 37° et à 54°.

a) Autolyse a 37°

Expériences XC *à* CXIX

Animal utilisé : Lapin.

TECHNIQUE. — On sacrifie l'animal par hémorragie. On met ensemble :

Foie.	8 gr. 50
Eau distillée	21 gr.
Na Fl	0 gr. 30

2° Même expérience avec le muscle de cuisse. Après une semaine de séjour à l'étuve, on prélève 1 cc. de la solution. On y ajoute X gouttes d'une émulsion de BK. Les numérations au bout de 11 jours n'accusent qu'une diminution insignifiante.

D'autres expériences ont été faites :

1° Les unes sans Na Fl ;

2° Les autres, en remplaçant le Na Fl par l'alcool amylique (5 et 10 parties d'alcool pour 100 parties de liquide).

Ces essais n'ont rien donné, non plus qu'une tentative de macération de foie et de tissu musculaire dans la bile.

Ces différentes expériences ont été reprises sur des échantillons ayant subi une autolyse variable (48 heures, 75 heures, 100 heures, 6 jours et, dans deux cas, 25 jours).

b) Autolyse a 54°

Expériences CXX *à* CXXXV

Nos expériences, répétées deux fois ont porté sur les muscles et le foie de cobaye. L'organe était placé dans 5 fois son volume de sérum physiologique additionné :

Dans un cas de Na Fl à 1,2 0/0 ;

Dans l'autre, d'alcool amylique à 10 0/0.

1° *Un premier échantillon était prélevé au bout de 24 heures.*

Dans 2 tubes on verse :

Tube α : 1cc. de l'autolysat non filtré.
Tube β : 1 cc. de l'autolysat filtré.

Dans chaque tube, on introduit V gouttes d'une émulsion de BK triturée dans un mortier stérile.

Numération selon la technique habituelle.

2° *Un deuxième échantillon était prélevé au bout de 48 heures.*

Même technique.

Dans les 16 tubes ainsi préparés, les résultats ont été négatifs.

C. CONCLUSIONS

Il résulte de ces diverses expériences que nos essais d'isolement

Dans l'eau :
l'eau alcoolisée,
l'eau glycérinée, phéniquée ou fluorée,
l'eau sulfatée sodique et chlorurée sodique,
l'eau savonneuse,
l'eau chloroformée, glycérinée ou non

ont échoué, tant en milieu acide qu'en milieu alcalin.

III. — Recherche de la solubilité de la substance bactériolytique dans le Plasma

TECHNIQUE

N° 1. *Expérience* n° CXXXVI. — On recueille stérilement le plasma oxalaté d'un lapin sacrifié par hémorragie.

Dans le plasma on introduit un fragment stérilement prélevé de foie de lapin.

On laisse à l'étuve à 37° pendant 4 jours.

Le 4e jour, le plasma « *hépatisé* » est recueilli dans 3 tubes à essai.

Dans chaque tube, on introduit une ou deux gouttes d'une émulsion de BK.

Prélèvement, coloration, numération suivant technique habituelle, tous les 2 ou 3 jours.

Les chiffres obtenus donnent en moyenne pour les 3 tubes :

Le jour de l'introduction de bacilles..... 4,08 bacilles par champ
Le 4e jour de l'introduction de bacilles..... 2,28 — —
Le 7e jour de l'introduction de bacilles..... 3,32 — —
Le 9e jour de l'introduction de bacilles..... 1,87 — —
Le 14e jour de l'introduction de bacilles..... 2,38 — —
Le 23e jour de l'introduction de bacilles..... 0,74 — —
Soit une diminution de 100 à 18,1.

N° II. *Expérience* n° CXXXVII. — Même expérience, sauf :

a) Contact foie et plasma prolongé 7 jours ;

b) Plasma non oxalaté ;

c) Constitution de tubes témoins représentés par du plasma ordinaire additionné d'une goutte d'émulsion de BK.

Résultats :

a) *Plasma hépatisé ;*

Numéros des tubes	1er jour	4e jour	8e jour	11e jour
Tube I.....	3,6	1,94	0,3	0,32
Tube II....	0,84	1,6	0,64	0,36
Totaux.....	4,44	3,54	3,94	0,68

b) *Plasma non hépatisé (témoin).*

Numéros des tubes	1er jour	4e jour	8e jour	11e jour
Tube I.....	0,5	0,74	2,5	1,96
Tube II....	1,08	2,12	0,6	2,48
Totaux.....	1,58	2,86	3,10	4,44

c) *Inoculations le 18e jour.*

4 cobayes sont inoculés avec le contenu de 4 tubes de l'expérience.

1° Les 2 cobayes inoculés avec le contenu des 2 *tubes témoins* sont sacrifiés 57 jours après l'inoculation. Tous deux présentent des lésions tuberculeuses étendues, avec bacilles de Koch à l'examen direct des frottis d'organes.

2° Des deux cobayes inoculés avec le contenu des 2 tubes de plasma hépatisé, et sacrifiés 57 jours après l'inoculation:

l'un, celui du tube II, présente quelques lésions discrètes (un gros tubercule hépatique, un petit tubercule splénique, avec, à l'examen des frottis, quelques points rouges douteux qui sont peut-être des BK ;

l'autre (celui du tube I) *ne présente aucune lésion* tuberculeuse, à l'examen direct. Les frottis d'organe ne montrent aucun bacille.

CONCLUSIONS

1° Dans les tubes contenant du foie de lapin laissé 7 jours en contact avec du Plasma aseptique, le nombre des bacilles a diminué dans la proportion de 100 à 15,3.

On ne note aucune diminution dans les tubes témoins.

2° Les inoculations donnent la tuberculose aux cobayes inoculés avec le contenu des tubes témoins.

Elles ne rendent pas tuberculeux d'un des cobayes inoculés avec le tube hépatisé, le second présentant des lésions discrètes.

3° Il semble donc que le plasma ait acquis les propriétés du foie laissé à son contact ; en d'autres termes, que le principe bactériolytique du foie de lapin soit soluble dans le plasma de lapin.

CHAPITRE DEUXIEME

Le bacille de Koch dans l'organisme malade

Rencontre-t-on dans l'organisme malade des faits pouvant être rattachés à la bactériolyse, telle qu'elle résulte des considérations expérimentales qui précèdent ? Depuis longtemps, certains faits cliniques ou anatomiques avaient attiré l'attention. Plusieurs d'entre eux ont été analysés d'une façon précise. Nous étudierons successivement la bactériolyse :

1° Dans les épanchements des séreuses ;
2° Dans certains exsudats tuberculeux ;
3° Dans plusieurs organes ou tissus ;
4° Dans certaines manifestations cliniques de tuberculose atténuée.

§1. — LE BACILLE DE KOCH DANS LES EPANCHEMENTS DES SEREUSES

Deux sont à retenir : la plèvre, le péritoine.

I. La Plèvre

La rareté, sinon l'absence de bacilles dans les pleurésies séro-fibrineuses est une notion classique. Cette notion trouve sa consécration dans la formule : Liquide amicrobien = tuberculose. Certains faits semblent montrer que cette absence de bacilles relève d'une lyse locale.

1° C'est en ensemençant du BK de culture dans du liquide de pleurésie que *Karawacki* (16) a pu suivre *in vitro* la lyse

du bacille, y constater la perte de la multiplication, de la vitalité, et de l'acido-résistance ;

2° Plus récemment, *Gardère* (18) a repris la question, en renouvelant et développant les expériences déjà anciennes de *Courmont* (19) (1898).

Opérant sur une culture de BK en eau peptonée, glycérinée, additionnée de liquide pleural en proportions variables, il constata une disparition des bacilles, à peu près en rapport, comme importance et rapidité avec le degré de la dilution.

S'agit-il d'un « *pouvoir bactéricide* » du liquide ? Oui, à condition qu'il y ait peu de bacilles, ou des bacilles peu virulents. Suivant l'expression de l'auteur, il existe une véritable « *unité bactéricide* », au delà de laquelle le pouvoir bactéricide n'est plus mis en évidence.

Cette notion confirme entièrement les données expérimentales. La nécessité d'un faible apport microbien est liée à l'activité relativement restreinte du processus de la bactériolyse.

Gardère remarque encore qu'un apport bactérien trop considérable entraîne, à défaut d'une destruction de BK, un arrêt momentané du pouvoir végétatif. Le bacille recommence brusquement à se multiplier au bout d'un temps variable. Ce « *pouvoir retardant* » du liquide pleurétique peut s'expliquer par une division trop considérable du phénomène de défense. Nous avons eu l'impression de le retrouver au cours de nos recherches dans certains cas. Au cours de nos numérations, à la suite d'une diminution graduelle de la richesse en bacilles des liquides examinés, il nous est arrivé, sans que l'on pût invoquer un fait d'ordre technique, de noter parfois une brusque augmentation, et de la retrouver constamment ensuite.

Le pouvoir bactéricide du liquide pleurétique paraît augmenter par chauffage du liquide à 56°. Il s'agit donc d'un principe thermostabile, qui l'apparente ainsi au principe bactériolytique thermostabile des crachats tuberculeux.

De ces faits a découlé une sanction pratique par l'institu-

tion d'un « séro-pronostic de la pleurésie » (Courmont) dont nous n'avons d'ailleurs pas l'expérience personnelle.

3° Dans les pleurésies du pneumothorax thérapeutique, des faits analogues ont été observés (Gardère ; Weber (20). Dans tous ces cas, il s'agit bien d'une action spécifique, puisqu'elle ne se retrouve pas dans les épanchements des cardiaques (Gardère).

II. Péritoine

A la suite des publications de *Deycke et Much* (21), *MM. Rist, Léon Kindberg* et *J. Rolland* (22), en 1914, étudiaient la bactériolyse intrapéritonéale chez le cobaye tuberculeux. Ils montrèrent que « les bacilles tuberculeux inoculés dans « le péritoine y subissent une bactériolyse rapide qui met en « liberté un poison violent. Ce poison est sans action sur le « cobaye neuf ; il est très actif sur le cobaye tuberculeux. »

2° A l'étranger, *Cioffi* (23) mélangeant *in vitro* l'exsudat péritonéal de réinfection à des bacilles, a constaté un certain degré de bactériolyse.

3° Plus récemment, *Veber* (24) admettait l'existence, dans les exsudats de réinfections péritonéales, à la fois de substances qui ont une action bactériolytique *in vitro* et de substances qui entravent le développement des bacilles.

§2. — LE BACILLE DE KOCH DANS LES EXSUDATS TUBERCULEUX

I. Les suppurations froides

Comme dans les pleurésies, le bacille de Koch se trouve rarement dans le pus des abcès froids. Etant donnée la richesse du pus bacillaire en lipase, résultant de la désintégration leucocytaire, on pouvait se demander si cette lipase n'agissait pas sur l'enveloppe ciro-graisseuse du bacille pour l'attaquer et le détruire. Comme nous l'avons vu au début de ce travail, MM. *Fiessinger* et *P.-L. Marie* (25) ont démontré la réalité de cette action sur le BK, tant au point de vue numérique que morphologique. Cette lésion est thermolabile à 75 ou 80 comme le principe bactériolytique des tissus. Néanmoins, rien ne permet d'affirmer l'identité des 2 substances, dont l'origine semble assez différente, la lipase paraissant être d'origine leucocytaire.

Quoiqu'il en soit, on retrouve dans *Fontès* (26) des faits analogues et en définitive, ne retenant que le fait en lui-même on voit que le pus tuberculeux est lui aussi le siège sinon d'une véritable bactériolyse, du moins d'un phénomène approchant.

II. La Bactériolyse dans les crachats tuberculeux

Dans un article de décembre 1926, MM. *Ch. Richet fils*, *Hauduroy* et *Delbreil* (28) attiraient l'attention sur la disparition des bacilles de Koch dans certains crachats laissés à l'étuve à 37°. Ce fait est la contre partie de l'enrichissement spontané — plus fréquent d'ailleurs — tel qu'il est connu depuis les travaux de *Bezançon*, *Mathieu* et *Philibert* Cet appauvrissement avait déjà été mentionné par *Lorion* (29) dans sa thèse.

Avec une technique de numération rappelant en tous points celle que nous avons décrite dans ce travail, les

auteurs ont observé dans 8 cas sur 29, soit 28 0/0 des cas, un appauvrissement réel.

La lyse s'établit en 10-12 jours en général, mais est déjà très accentuée au bout de 48-72 heures. Il a semblé aux auteurs que les malades dont les crachats présentaient le phénomène de lyse présentaient une certaine tendance à l'amélioration de leur état.

Deux caractères sont spéciaux à la lyse dans les crachats:

1° Elle augmente par la dilution des crachats dans différentes solutions ;

2° Loin de cesser, elle augmente quand on soumet les crachats à une température élevée (plus de 100° pendant 20 minutes à une heure).

Il s'agit donc d'un principe thermostabile : comme tel il ne relève pas d'un bactériophage, et il n'est pas non plus un ferment. Il s'oppose au principe thermostabile des tissus.

§ 3. — LE BACILLE DE KOCH DANS LES VISCERES MALADES

Quatre organes sont à retenir : les ganglions, le foie, la rate, le poumon.

I. Les ganglions lymphatiques

1° *Liviérato* (30) note que l'extrait de ganglions tuberculeux a une action favorable sur la tuberculose du cobaye, alors que l'extrait de ganglions normal a une action douteuse.

2° *Fontès* (31) va plus loin et démontre que la substance extraite des ganglions tuberculeux est capable de réduire *in vitro* le nombre des bacilles tuberculeux.

Cette substance agit surtout aux environs de la 120e heure; elle est thermolabile. Elle est soluble dans l'eau physiologique glycérinée à 10 0/0 et phéniquée à 0,5 0/0.

II. Le foie

On sait avec quelle difficulté le bacille de K est mis en évidence dans les lésions tuberculeuses du foie. Certes, au point de vue anatomique, ces lésions sont classées. Mais l'agent pathogène n'y est qu'exceptionnellement constaté. D'ailleurs, les modifications anatomiques du foie comportent dans les lésions tuberculeuses, une part toujours importante de sclérose, ce qui indique une défense plus marquée de l'organe contre l'infection bacillaire, au lieu que les granulations proprement dites ne sont qu'assez rarement constatées (Calmette).

C'est d'ailleurs le lieu de rappeler les expériences du *Pr. Teissier*. Cet auteur, laissant des BK au contact du glycogène, a constaté *in vitro* que les bacilles perdaient leurs affinités tinctoriales.

L'activité de la défense hépatique contre les lésions tuberculeuse confirme les données de l'expérience, le foie étant

comme nous l'avons vu, un des organes qui, en matière de bactériolyse, ont donné les résultats les plus constants.

III. La rate

Les mêmes faits se retrouvent au niveau de la rate : « Les « tubercules y restent en général très petits, noyés dans la « pulpe splénique et peu visibles lorsqu'on ne les recherche « pas avec soin. » (Calmette)

IV. Les poumons

Plus faibles peut-être que dans les organes précédents, le pouvoir bactériolytique du poumon est cependant réel — ainsi qu'il résulte des expériences de M. Charles Richet signalées à propos de cet organe.

Ces expériences permettraient d'expliquer l'observation publiée par M. *Paisseau* et *Mlle Boegner* (32) à la Médicale des Hôpitaux : pendant les six mois qu'évolua une tuberculose aigüe, ces auteurs n'ont jamais pu mettre en évidence le bacille à l'examen direct ni après homogénéisation. A l'examen anatomique, il fut impossible de trouver des bacilles acido-résistants et l'inoculation des crachats avait tué le cobaye sans lésions tuberculeuses.

On trouve dans une comunication à la même Société l'observation de *Paul Chevallier* et *Mlle Odru* (33), relatant l'évolution d'une pneumonie caséeuse, avec des pneumocoques, mais sans BK dans l'expectoration.

M. Ch. Richet pense qu'on pourrait peut-être rapprocher de ces faits la notion déjà ancienne de *Küss*, des *cavernes paucibacillaires* ; il n'est pas illogique, pour expliquer leur existence d'admettre l'existence d'une lyse au niveau des cavernes en contact avec les bacilles.

Evidemment, on peut se demander si cette lyse ne se réduit pas en définitive à une modification des propriétés du bacille de Koch, qui, dans certaines conditions peut revêtir, comme on sait, une *forme filtrable*.

Mais si l'on suppose un pareil fait, comment expliquer,

pour citer un exemple qui nous soit personnel que nous ayons pu garder des cobayes vivants durant trois mois et demi malgré une injection de bacilles de Koch — mais de bacilles ayant subi un contact de 13 jours avec un extrait de pancréas de poule — sinon par une lyse de ces bacilles à l'intérieur d'un tel milieu ?

§ 4. — LA BACTERIOLYSE DANS LES MANIFESTATIONS ATTENUEES DE TUBERCULOSE

Un problème analogue paraît pouvoir se poser et admettre une solution identique, dans des faits d'ordre plus général. Dans un de ses articles, Ch. Richet croit pouvoir rapporter à des phénomènes de bactériolyse la rapidité avec laquelle évoluent certains érythèmes noueux tuberculeux, du type de celui dont il a naguère publié l'observation.

CHAPITRE TROISIEME

Mécanisme de la lyse et critique de la question

Nous rappelons d'abord cette notion : la lyse n'est manifeste que pour des bacilles peu virulents ou peu nombreux :

Peu virulents (comme nous l'avons signalé à propos des expériences d'OErkow (voir p. 3) ;

Peu nombreux ainsi que l'indique Cardèe, quand il met en contact une émulsion de bacilles avec des exsudats pleuraux.

Cette notion était rappelée récemment encore par M. Ch. Richet qui apportait en outre au débat ce fait d'ordre expérimental : l'injection d'un nombre faible de BK — moins de 40 — à un cobaye ne tuberculise pas cet animal, pourtant réceptif par excellence.

Nous nous permettrons d'ajouter que nos expériences sur la bactériolyse tissulaire n'ont été démonstratives qu'avec des émulsions à la fois homogènes et peu denses.

La bactériolyse réalise donc en définitive un mode de défense peu actif, si on le compare à l'importance de la phagocytose.

Quel est le mécanisme de ce mode de défense ?

Plusieurs hypothèses pouvaient être envisagées — soit que la lyse fût attribuée à un bactériophage, soit qu'on en fît un phénomène humoral — soit enfin qu'elle fût rattachée proprement aux tissus ou aux organes où elle se manifeste.

§I — LA LYSE PEUT-ELLE ETRE DUE A UN BACTERIOPHAGE ?

La constatation des modifications morphologiques du bacille de Koch au microscope aurait pu, semble-t-il, autoriser cette hypothèse. En fait, la bactériolyse est un phénomène trop lent, et surtout trop intime, constaté en dehors de tout apport microbien, pour permettre de la soutenir. MM. Ch. Richet fils, Hauduroy et Delbreil, étudiant la bactériolyse des crachats, l'ont d'ailleurs rejetée aussitôt que soulevée, aucun fait n'étant venu la confirmer.

§ 2. — LA BACTERIOLYSE EST-ELLE UN PHENOMENE HUMORAL ?

On trouve l'exposé de la question dans l'ouvrage de Calmette sur la Tuberculose. Envisageant les réactions de défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse, cet auteur ramène à deux variétés les substances que cette défense introduit dans les humeurs.

1° *Les unes* proviennent des leucocytes détruits au cours de la lutte contre l'agent infectant. Libérées par cette destruction, elles ont les mêmes caractères chimiques que dans le protoplasme des leucocytes (protéase, lipase, etc.).

2° *Les autres* résultent de la combinaison à une partie non libérée de ces substances, des poisons sécrétés par les bacilles phagocytés au sein même de ces phagocytes (coagulines, lysines, etc.).

A l'occasion de cet exposé de pathologie générale, Calmette discute la question de la bactériolyse. Il reconnaît l'exactitude de la plupart des faits publiés, mais conteste leur interprétation. Pour lui, la mise en liberté des toxines microbiennes, en développant l'immunité de l'organisme, entraîne, non la lyse, non la destruction des bacilles, mais seulement leur agglomération en quelques rares amas. Cette agglomération, « ébauche du tubercule », fait croire à leur

disparition. Le même auteur n'accorde à l'action *in vitro* de la bactériolysine de Maragliano que la valeur d'un fait particulier. Enfin, rappelant les observations d'Arloing sur l'atténuation de la virulence du bacille dans les ganglions tuberculeux ; il n'attache pas à cette remarque une valeur absolue et fait même observer que les ganglions caséifiés constituent un excellent milieu de culture pour le BK.

Quant aux lysines développées dans l'organisme, elles s'attaquent non au bacille, mais seulement à ses produits de sécrétion. Et Calmette, rappelant une opinion identique de *Baatz* (34), assure n'avoir jamais pu mettre en évidence le phénomène de lyse.

§ 3. — LA BACTERIOLYSE, PHENOMENE TISSULAIRE

La conception d'un mode de défense purement tissulaire ne s'oppose pas à l'existence incontestée des lysines et des différentes substances ayant pour objet de créer l'immunité dans l'organisme. Rien n'empêche d'affirmer qu'elle s'y surajoute. C'est l'opinion de M. Ch. Richet qui, schématisant la question, admet en définitive, deux modes de défense.

1° La phagocytose, élément fondamental, représentant la défense cellulaire *mobile ;*

2° La bactériolyse, représentant la défense cellulaire *fixe.* Certes, le mécanisme cellulaire, élémentaire, n'est pas encore nettement défini. OErkow (v. p. 8) le décrit comme un phénomène morphologique en insistant sur l'hyperplasie endothéliale qu'il a constatée.

D'autres auteurs, lui assignant un caractère chimique, l'ont étudiée sous des noms différents :

Protéase des cellules épitholioïdes d'Opie et Bertha Barker;

Ferment lipolytique de Fontès et de Fiessinger ;

Principe bactéricide de Gardère.

Peut-être ces différents termes, en l'absence de toute base chimique, ne réalisent-ils que des dénominations différentes de faits expérimentaux comparables.

Il y a là, semble-t-il, suivant l'expression de Fiessenger, autant d'éléments d'une « défense chimique antibacillaire ».

Cette défense paraît variable avec le milieu où elle s'exerce, puisque le principe bactériolytique mis en évidence par M. Ch. Richet s'est révélé thermostabile dans les crachats et thermolabile dans les tissus.

En définitive, on peut conclure avec cet auteur : « Quel-
« que important que soit le rôle des humeurs proprement
« dites et des globules blancs, nous voyons que le rôle des
« cellules parenchymatiques ne le lui cède en rien, puisque,
« *in vitro*, cellule hépatique, splénique ou musculaire dé-
« truisent les bacilles de Koch ».

CHAPITRE QUATRIEME

La bactériolyse en pathologie générale

Peut-on aller plus loin ? Autrement dit, la lyse ne se manifeste-t-elle qu'à l'égard du bacille de Koch ? Il est logique de penser que le phénomène est d'ordre plus général.

On connaît les expériences de Œrkow sur la destruction du pneumocoque par le foie chez la souris (v. page 16).

Nous-mêmes, sur les conseils de M. Ch. Richet, avons essayé de déterminer le pouvoir lysant des différents organes sur plusieurs microbes (pneumocoques, bacilles typhiques, para A, para B, méningocoque, bacille diphtérique).

L'animal d'expérience était soit le cobaye, soit le lapin.

La technique utilisée était la suivante :

On sacrifie l'animal.

On prélève aseptiquement foie, rein, rate, muscle ; des fragments de 1 c^3 environ de chaque organe sont placés dans autant de tubes à essais contenant chacun 15 cc. de sérum de Ringer, additionnés d'une pincée de carbonate de chaux.

On ajoute quelques gouttes d'une suspension de microbes, dont la virulence a été préalablement contrôlée.

On pratique journellement :

1° Numération après étalement sur lame suivant la technique utilisée pour le bacille de Koch ;

2° Ensemencement sur milieu convenable.

De ces expériences, aucune conclusion ne s'est dégagée. En effet, on observe dans les tubes témoins, ne contenant que du sérum de Ringer, une diminution du nombre des microbes et les ensemencements deviennent négatifs dès

le 5e jour, comme dans les tubes contenant des fragments d'organe.

Néanmoins, ces faits nous paraissent mériter de nouvelles recherches.

D'ailleurs, dans leur article sur la bactériolyse du BK dans les crachats, MM. *Ch. Richet, Hauduroy et Delbreil* n'hésitent pas à rapprocher leurs résultats de ceux obtenus par le Professeur *Pierre Delbet* au cours des pyocultures. Ces faits, étudiés pendant la guerre, ont été le point de départ d'applications pratiques et suivant l'expression des auteurs « Les expériences sur l'appauvrissement des crachats en « bacilles de Koch réalisent somme toute une variété de pyo- « culture ».

Des considérations de cet ordre permettent d'attribuer un intérêt certain à la bactériolyse dans le cadre de la pathologie générale.

CHAPITRE CINQUIEME

Applications thérapeutiques

La bactériolyse intervient — directement ou indirectement — dans un certain nombre d'essais thérapeutiques de la tuberculose, en particulier dans les essais de séro ou de vaccinothérapie.

I. — Sérothérapie

a) Nous avons eu l'occasion déjà de citer le sérum de *Marigliano* (17). On le prépare en injectant à des animaux un mélange de bouillon de cultures jeunes et d'extrait aqueux précipités par l'alcool, de bacilles virulents. La lyse des bacilles serait constatable *in vitro*.

b) Plus tard, *Splenger* affirmait le pouvoir à la fois lytique et antitoxique des corps immunisants IK.

Ces différents essais ont appelé en leur temps des critiques d'ordre clinique et expérimental sur lesquelles nous n'insisterons pas. Nous constaterons simplement que leur réalisation pratique ne s'est pas effectuée.

II. — Vaccinothérapie

En dépit d'échecs nombreux, les essais de vaccinothérapie se sont poursuivis régulièrement — qu'il s'agisse du *vaccin fluoré de Rappin* (35) ou de *la neurine* préconisée par *Deycke et Much* (36) — ou bien encore de vaccins ayant leur point de départ dans certaines actions diastasiques sur les bacilles.

Dans ce dernier ordre d'idées, sans parler des diastases d'origine végétale (papaïne, pepsine végétale du Drosera)

certains auteurs ont eu recours aux diastases animales. C'est ici le lieu de rappeler les travaux de *Livierato* (37) et de *Fontès* (38) sur la lipase extraite des ganglions tuberculeux caséifiés. Ces essais ont conduit ces auteurs à des essais de bactériothérapie, qui ne leur ont donné d'ailleurs que peu de résultats.

L'atténuation de la virulence des bacilles en présence de certains extraits d'organes a été de son côté à l'origine de certains essais. A la suite de *A. Rodet* et *Grenier* (39), de *Bartel*, *Trudeau* et *Krause* ont proposé l'emploi d'une émulsion filtrée de ganglions lymphatiques.

Récemment enfin, *Auclair* (40) pense avoir vacciné des cobayes de la façon suivante : expérimentant sur des animaux ayant résisté à l'injection d'extraits pancréatiques de poule additionnés depuis six jours d'une émulsion de BK, cet auteur a réinjecté quelques mois plus tard à deux de ces animaux une dose normalement mortelle d'émulsion tuberculeuse. En dépit d'une réaction locale, les cobayes résistèrent à cette réinjection.

Ainsi paraissent avoir été développées dans l'organisme des propriétés immunisantes qui, si elles sont confirmées par des expériences ultérieures, pourraient servir de base à des essais thérapeutiques.

Nous avons voulu reprendre cette expérience. A cet effet, nous avions utilisé 3 cobayes de l'expérience n° XIV sur le pancréas de poule. Au 40e jour, ces cobayes avaient résisté à l'injection d'un extrait pancréatique de poules ayant, après addition de BK, séjourné 13 jours à l'étuve. Ils reçurent alors 1 *cc* d'une émulsion de bacilles. Malheureusement la souche avait perdu sa virulence. Ni les sujets, ni les témoins ne succombèrent. Nous n'avons pas pu recommencer l'expérience, dont les conclusions, par conséquent, sont nulles.

Quoiqu'il en soit, en dépit d'essais nombreux, le problème des applications thérapeutiques de la bactériolyse demeure entier. Par contre, il ne nous paraît pas inutile, en terminant, de rapprocher des faits de bactériolyse certaines notions d'ordre clinique chez les tuberculeux. L'importance

du foie comme agent bactériolytique explique peut-être en partie la valeur qui s'attache à son bon fonctionnement chez ces malades. Cette importance est telle qu'elle a pu faire parler d'un *hépatopronostic* (41). La déficience du foie rend plus fragile la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse.

CONCLUSIONS

I. — Parmi les réactions de défense antituberculeuse de l'organisme il existe une destruction tissulaire du bacille de Koch.

II. — Cette destruction est prouvée pour le cerveau, le foie, la rate, les ganglions, l'ovaire, le poumon, le tissu musculaire.

Elle est manifeste pour le pancréas de la poule, du cobaye et du lapin.

Elle n'a pu être mise en évidence ni dans le cœur, ni dans le rein, ni dans la moelle osseuse.

III. — La bactériolyse tissulaire paraît due à un principe thermolabile. L'isolement de ce principe n'est possible dans aucun des solvants suivants : Eau alcoolisée : eau glycérinée phéniquée, ou fluorée, ou amylée, à concentration variable, eau chlorurée sodique fluorée ou non ; eau sulfatée sodique, fluorée ou non ; eau savonneuse ; eau chloroformée ; eau chloroformée glycérinée ; eau chloroformée glycérinée et fluorée. La plupart de ces solutions ont été étudiées en milieu acide et en milieu alcalin.

L'isolement n'est pas possible par l'autolyse, prolongée de 24 heures à 25 jours, avec séjour à l'étuve, soit à 37°, soit à 54°.

En revanche, il semble que la substance (au moins en ce qui concerne le foie de lapin) soit soluble dans le plasma de l'animal « *hépatisé* » par contact (prolongé plusieurs jours) du foie dans ce plasma.

IV. — Le phénomène de bactériolyse peut être retrouvé dans l'organisme tuberculeux :

a) A l'intérieur de certains épanchements (pleurétique ou péritonéal, épanchements des pneumothorax tuberculeux) ;

b) Dans certains crachats bacillifères ;

Dans ces 2 cas, il semble dû à un principe thermostabile.

Il peut être invoqué dans certaines suppurations froides, et, dans quelques cas, au niveau des ganglions, du foie, de la rate, du poumon ou du tissu musculaire chez les tuberculeux.

V. — Dans tous les cas, la bactériolyse paraît être un phénomène cellulaire ne relevant ni d'un bactériophage, ni d'un mécanisme humoral. Mais elle n'est manifeste que vis-à-vis de bacilles peu nombreux ou peu virulents.

VI. — Elle apparaît ainsi comme un procédé de défense de l'organisme. Elle en représente la défense *fixe*.

Ses effets s'ajoutent à ceux de la phagocytose, qui représente la défense *mobile*.

VII. — Les essais d'utilisation du processus de bactériolyse dans un but thérapeutique n'ont pas donné jusqu'ici, en dépit de nombreuses recherches, de résultats applicables à la clinique courante.

Vu bon à imprimer :
Le Président de la Thèse :
Docteur Bezançon, *professeur.*

Vu :
Le Doyen
de la Faculté de Médecine de Paris :
Roger,

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie à Paris,
Charlety.

BIBLIOGRAPHIE

1. Courmont : « Les bases expérimentales des réactions d'allergie dans la tuberculose » 6e Congrès national de la Tuberculose, Lyon, avril 1927.

2. Sergent et Turpin : « Les facteurs de terrain autres que d'allergie dans la tuberculose » 6e Congrès national de la Tuberculose, Lyon, avril 1927.

3. Calmette : « L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux ». 2e édition. Paris, Masson, 1922.

4. S. Arloing (cité par Calmette) : Progrès médical. 1886. N° 6, p. 291.

5. Neumann et Wittgenstein : « Das Verhalten der Tuberkelbacillen in der Verschiedenen Organen nach intravernosen Injektions ». Wien, Klin, Woch, n° 28, 1906, p. 858.

6. Opie et Bertha Barker : « Enzyms of tuberculous tissues ». Journal of Expérim. Méd. 1907 (p. 207) ; 1908 (p. 645) ; 1909 (p. 686).

7. Deyck et Much : « Bactériolyse von Tuberkelbazillen ». Müch. Méd. Woch. 1904, n° 39.

« Uber einige strittige Punkte in der Biologie der Tuberkelbacillen. Berlin. Klin. Woch. 1910, n° 42.

8. Œrkow : Observations sur la propriété phagocytaire des eudothéliums capillaires (Tome XCIII, p. 259, Soc. biol.).

9. Œrkow : Recherches sur le sort des BK plus ou moins virulents chez des lapins après injection intraveineuse. Soc. biologie. 1926, p. 1215, tome XCV.

10. Ch. Richet fils : 1° La bactériolyse tissulaire du bacille

de Koch. Soc. de biologie. 1927. T. XCVI, 2 avril, p. 965.

2° La bactériolyse naturelle du bacille de Koch dans l'organisme. Etude biologique. La Médecine. Sept. 1927, p. 925.

3° La bactériolyse naturelle du bacille de Koch. Journal de Physiologie et de Pathologie générales. T. XXV, N° 4. Décembre 1927.

11. Vaudremer : Le bacille tuberculeux. Presses Universitaires de France. 1927. Paris.

12. Bartel : *a*) Wiener. Klin. Woch. 28 juillet 1904. Mai 1905 ;

b) Die Injektions wege bei der Fütterungstuberkulose. Klin. Jahrb. 1905, 14 Bd.

13. Bartel et Neumann : Lymphocyt und Tuberkelbacillen-Zeitschrift für Bakt. Bd. 40. Heft 4 et 5.

14. F. Arloing : Soc. biologie. 10 décembre 1924.

15. Auclair : Presse médicale. 19 mars 1927.

16. Krawacki : C. R. Soc. biologie. 1925. T. XCII, p. 80.

17. Maragliano (in Calmette) :

1° Berlin. Klin. Woch. 1899, p. 1073.

2° Société de Biologie, 1897, p. 309.

3° Annal del Institut Maragliano. Gênes Tuberkulosis 1906.

18. Gardère : Th. Lyon 1926. Action bactéricide des liquides pleuraux tuberculeux sur les cultures homogènes du BK. Bosc et Rion, Editeurs.

19. Courmont : Action des épanchements des séreuses sur les cultures de BK en milieu liquide (Soc. biologie. 28 mai 1898).

20. Veber : Sur la culture du bacille tuberculeux des pleurésies du pneumothorax thérapeutique (Soc. Biologie, 26 juin 1926, p. 264.

21. Deyck et Much : Beitrag Z. Klin.d . Tub. 1910. vol. XV, p. 277.

22. Rist, Léon Kindberg et J. Rolland : Etudes sur la réinfection tuberculeuse : la bactériolyse intrapéritonéale chez le cobaye tuberculeux, p. 375. Annales de Médecine, nos 4 et 5, 1914.

23. Cioffi : « Il Morgagin », Naples. T. LXVII, n° 49, 6 décembre 1925.

24. Veber : Action des liquides pleurétiques du pneumothorax thérapeutique chez les tuberculeux et des exsudats péritonéaux de réinfection tuberculeuse expérimentale sur les bacilles de culture. Soc. de biologie, 3 juillet 1926, p. 304, n° 24.

25. Fiessinger : « Rôle de la lipase dans la défense antibacillaire. Revue de la Tuberculose 1910 (p. 177-199).

26. Fontès : Etudes sur la Tuberculose (Mins. de Instituto Devaldo. Cruz, avril 1909).

27. Ch. Richet fils et Hauduroy : La lyse du bacille tuberculeux dans les crachats. Soc. de biologie, p. 556, 17 juillet 1926.

28. Ch. Richet fils, P. Hauduroy et Delbreil : La lyse du bacille tuberculeux dans les crachats. La bactériolyse naturelle (Journal Physiol. et Pathol. générales, n° 4, déc. 1926. T. XXIV).

29. Lorion : Les méthodes bacilloscopiques dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Th. Paris, 1923.

30. Livierato : « Weit. Untersuch-über den Einfluss d. Extracten von Lymphgewebe ». Centrallblatt für Bakt. 1910, t. 54, fascicule 4, p. 332.

31. Fontès : A pathologia geral. Rio de Janeiro. Sept. 1926 (Résumé des travaux de l'auteur).

32. Paisseau et Mlle Bœgner : Tuberculose aigüe et ex-

pectoriation non bacilliferé (Soc. médicale des hôpitaux. Paris 1er avril 1927, p. 469).

33. Paul Chevallier et Mlle Odru : (id., *ibid*, p. 496).

34. Baatz : Centralblatt für Bakt. 1920. T. 84, p. 81.

35. Rappin :

1° Soc. biologie. 13 mars 1909. Vaccinations de bovidés contre la tuberculose ;

2° Académie des Sciences. 9 août 1909, 5 mars 1917.

36. Deyck et Much : Breitr. Z. Klinik der Tub.

37. Livierato : « Weit. Untersuch über den Einfluss d. Extracten von Lymphgewebe (Centralblatt für Bakt. 1910. T. 54. fascicule 4, p. 332.

38. Fontès : Congrès de la Tuberculose, Rome, 1912.

39. Rodet et Grenier : Soc. de biologie, 25 juillet 1903.

40. Auclair : Presse Médicale, 19 mars 1927.

41. Leuret et Aubertin : 6e Congrès national de la Tuberculose, Lyon, Avril 1927.

TABLE DES MATIERES

LA LYSE DU BACILLE DE KOCH DANS L'ORGANISME

INTRODUCTION 11

1re PARTIE

LA PHAGOCYTOSE DU BACILLE DE KOCH 15

2e PARTIE

LA BACTERIOLYSE 21

CHAPITRE I

Le bacille de Koch et les tissus normaux

HISTORIQUE 23

§ 1. — La bactériolyse dans les tissus et les organes

a) *Le cerveau* 25
b) *Le foie* 25
c) *La rate* 31
e) *L'ovaire* 32
f) *Moelle osseuse ; cœur ; rein* 32
g) *Pancréas :* 33

1° Pancréas de poule ;
2° Pancréas d'autres animaux : 1° cobaye ; 2° lapin.
3° Pancréatine.

h) *Tissu musculaire* 37

Résumé du § I 38

§ 2. — **Description du phénomène de lyse**

a) La lyse est-elle visible ? 39
b)Evolution de la bactériolyse 40

§ 3. — **Le principe bactériolytique**

a) *La substance bactériolytique est thermolabile* 43
b) *Essai d'isolement par les procédés habituels* 44
α) *Recherche de la solubilité dans les solvants habituels* 44

1° Eau alcoolisée. 44
2° Eau glycérinée 45
3° Les sels 46
4° L'eau savonneuse 47
5° L'eau chloroformée 47

β) *Essai d'isolement par l'autolyse* 49
1° Autolyse à 37° 49
2° Autolyse à 54° 49

γ) *Conclusions* 50

Recherches de solubilité de la substance bactériolytique dans le plasma 50

CHAPITRE II

Le bacille de Koch dans l'organisme malade

§ 1. — **Le bacille de Koch dans les épanchements des séreuses**

a) *Plèvre* 53
b) *Péritoine* 55

§ 2. — **Le bacille de Koch dans les exsudats tuberculeux**

a) *Les suppurations froides* 56
b) *La bactériolyse dans les crachats tuberculeux*..... 56

§ 3. — **Le bacille de Koch dans les viscères malades**

a) *Les ganglions lymphatiques* 58
b) *Le foie* 58
c) *La rate* 59
d) *Les poumons* 59

§ 4. — **La bactériolyse dans les manifestations atténuées de tuberculose**

CHAPITRE III

Mécanisme de la lyse et critique de la question

§ 1. — **La lyse peut-elle être due à un bactériophage..** 62
§ 2. — **La bactériolyse est-elle un phénomène humoral?** 62
§ 3. — **La bactériolyse, phénomène tissulaire**..... 63

CHAPITRE IV

La bactériolyse en pathologie générale 65

CHAPITRE V

Applications thérapeutiques 67

CONCLUSIONS 70
BIBLIOGRAPHIE 72
TABLE 77

PARIS. — SOC. GÉN. D'IMPRIMERIE ET D'ÉDITION, 17, RUE CASSETTE.